

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/22953 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00

Christine; Reichsstrasse 24, 01689 Weinböhla (DE).  
DOST, Rita; Südhöhe 51, 01217 Dresden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09284

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. September 2000 (22.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
09/406,135 27. September 1999 (27.09.1999) US

Veröffentlicht:

(71) Anmelder: ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der  
Pikardie 10, 01277 Dresden (DE).

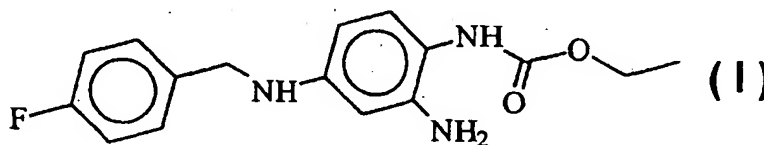
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder: RUNDFELDT, Chris; Melanchthonstrasse 11,  
01640 Coswig (DE). BARTSCH, Reni; Weinbergstrasse  
23, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE). ROSTOCK, Angelika;  
Makarenko Strasse 7, 01445 Radebeul (DE). TOBER,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF RETIGABIN FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN.

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON RETIGABIN ZUR BEHANDLUNG VON NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN



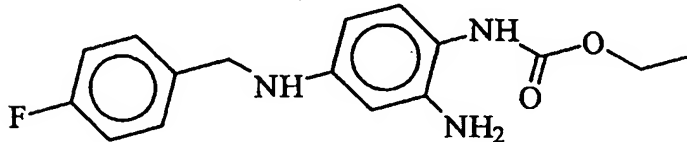
(57) Abstract: The invention relates to 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzenes of the formula (I) or the pharmaceutically applicable salts of said compounds for the prophylaxis and treatment of neuropathic pain.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

WO 01/22953 A2

## Verwendung von Retigabin zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel I



10

(INN : Retigabin)

oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

- 15 Neuropathischer Schmerz wie Allodynie und Hyperalgesie bezeichnet eine besondere Art der Schmerzwahrnehmung, die sich von der üblichen Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen unterscheidet. Patienten, die unter hyperalgetischem Schmerz leiden, empfinden schmerzhafte Reize stärker als gesunde Personen. Der Begriff Allodynie bezeichnet das Phänomen der
- 20 Wahrnehmung von an sich nicht schmerzhaften Reizen wie Berührung oder Wärme/Kälte als Schmerz. Die empfundenen Wahrnehmungen sind teilweise sehr stark und belastend.
- Diese veränderte Schmerzwahrnehmung wird im deutschen und internationalen Sprachgebrauch mit verschiedenen Begriffen belegt, die sich teilweise in ihrer
- 25 Bedeutung überlappen aber nicht immer synonym verwendet werden können. Im deutschen Sprachgebrauch sind die Begriffe Allodynie, Parästhesie, Hyperesthesie, Hyperalgesie und Phantomschmerz üblich, im englischen Sprachgebrauch werden neben "allodynia, hyperalgesia and phantom limb pain" weiterhin die Begriffe "reflex sympathetic dystrophy" (RSD) (Rogers and Valley,
- 30 1994) und "sympathetically maintained pain" (SMP) verwendet (Rogers-JN;

Valley-MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin-Podiatr-Med-Surg. 1994 Jan; 11(1): 73-83).

Als Allodynie wird die verstärkt unangenehm bis schmerzhaft Wahrnehmung  
5 von thermischen oder durch Berührung ausgelösten Reizen verstanden, die auf  
einer Senkung der Schmerzschwelle nur für diese Stimuli beruht. Hyperalgesie  
bezeichnet die übermäßige Wahrnehmung von an sich schmerzhaften Reizen  
verschiedenster Art, wieder aufgrund einer Senkung der Schmerzschwelle. Als  
Phantom Schmerz wird die Wahrnehmung von Schmerzen bezeichnet, die nicht  
10 existent sind, da beispielsweise die schmerzhaft Extremität amputiert wurde. In  
der wissenschaftlichen Literatur wird diese Art der Schmerzwahrnehmung oft  
unter dem Begriff des zentral vermittelten neuropathischen Schmerzes  
subsumiert. Charakteristisch ist dabei, daß die eigentliche  
Schmerzwahrnehmung nicht auf einen üblichen Schmerz auslösenden Reiz  
15 zurückzuführen ist, sondern vom peripheren oder zentralen Nervensystem  
generiert wird, da die Reaktionslage des schmerzempfindenden und  
schmerzweiterleitenden Systems verändert ist. Im Gegensatz zu anderen  
Schmerzformen ist neuropathischer Schmerz meist chronisch und ist  
üblicherweise mit klassischen Analgetika wie Opioiden nicht oder nur schlecht zu  
20 behandeln.

Erkrankungen, bei denen eine veränderte Reaktionslage des schmerz-  
empfindenden und schmerzweiterleitenden Systems beobachtet wird, können  
sein:

- 25
1. Eine klassische Folge der Herpes zoster (Gürtelrose)-Infektion ist eine lang  
anhaltende Allodynie beschrieben (Fields et al., 1998; Fields-HL;  
Rowbotham-M; Baron-R, Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and  
deafferentation. Neurobiol-Dis. 1998 Oct; 5(4): 209-27).

30

2. Bei AIDS-Patienten treten in verschiedenen Stadien der Erkrankung Schmerzempfindungen auf, die zu dem Formenkreis der Hyperalgesie gehören und klar von nozizeptivem (d.h. durch schmerzhaft Reize ausgelöstem) Schmerz zu unterscheiden sind, Lefkowitz 1996; Lefkowitz-M,  
5 Pain management for the AIDS patient. J-Fla-Med-Assoc. 1996 Dec; 83(10):701-4).
3. Verbrennungswunden führen in den betroffenen Körperteilen zu neuropathischen Hyperalgesien. Obwohl die Schmerz auslösende Ursache (Hitze)  
10 nicht mehr vorhanden ist, sind Verbrennungswunden oft äußerst schmerzhaft.
4. Nach Therapie mit hohen Dosen von Zytostatika zur Krebsbehandlung berichten Patienten oft auch von Schmerzempfindungen (Brant 1998; Brant-JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse-Pract-Forum. 1998 Sep; 9(3):  
15 154-62). Tanner et al. (Tanner-KD; Reichling-DB; Levine-JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J-Neurosci. 1998 Aug 15; 18(16): 6480-91) konnten zeigen, daß Schmerzen, die im Zusammenhang mit der Vincristin-Behandlung auftreten, durch eine erhöhte Erregbarkeit der peripheren  
20 Schmerzrezeptoren, das heißt durch eine Hyperalgesie verursacht ist.
5. Eine Tumorerkrankung selbst kann auch (z.B. durch chronische Nervenkompression durch den Tumor neuropathische Schmerzen auslösen, die in den Formenkreis der Hyperalgesie gehören (Brant 1998; Brant-JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse-Pract-Forum. 1998 Sep; 9(3): 154-  
25 62).
6. Die Trigeminus-Neuralgie ist eine weit verbreitete Form der Hyperalgesie, die oft ohne sichtbare Schädigung des Nerven auftritt (Burchiel, 1993; Burchiel-KJ, Trigeminal neuropathic pain. Acta-Neurochir-Suppl-Wien. 1993; 58:  
30 145-9).

7. Bei Diabetespatienten kommt es häufig im Verlauf der Erkrankung als eine Form der Spätschädigung zu Hyperalgesie. Die Patienten klagen über stark schmerzende Gliedmaßen bei gleichzeitig reduzierter Berührungsempfindlichkeit der Haut (Bell 1991; Bell-DS: Lower limb problems in diabetic patients. What are the causes? What are the remedies? Postgrad-Med. 1991 Jun; 89(8): 237-40, 243-4).
8. Der bei der Fibromyalgie auftretende diffuse Schmerz wird unter dem Begriff Allodynie subsumiert (Russel, 1998; Russell-IJ, Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. Am-J-Med-Sci. 1998 Jun; 315(6): 377-84).
9. Ein weiteres Erkrankungsbild, in dem Symptome der Hyperalgesie und Allodynie auftreten, ist die Vulvodynie. Diese Erkrankung ist durch chronisches Mißempfinden (Brennen, Stechen, Jucken) im Bereich der Vulva charakterisiert, ohne daß Infektionserreger als Ursache nachgewiesen werden können (Bohl et al., 1998; Bohl-TG, Vulvodynia and its differential diagnoses. Semin-Cutan-Med-Surg. 1998 Sep; 17(3): 189-95).
10. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen kann oft eine Kompression von Nervenwurzeln des Rückenmarks beobachtet werden. Diese Druckschädigung der Nervenwurzeln äußert sich außer in chronischen Schmerzen auch in sensorischen Mißempfindungen (Parästhesien). Wird chirurgisch die Einengung beseitigt, klagt trotzdem ein großer Anteil der Patienten weiterhin über Schmerzempfindungen. Diese persistierenden Empfindungen werden als neuropathische Schmerzen bezeichnet und lassen sich diagnostisch von anderen (entzündlichen) Schmerzformen abgrenzen (Sorensen and Bengtsson, 1997; Sorensen-J; Bengtsson-M, Intravenous phentolamine test--an aid in the evaluation of patients with persistent pain after low-back surgery? Acta-Anaesthesiol-Scand. 1997 May; 41(5): 581-5).

11. Bei 10 bis 20% Patienten mit Rückenmarksverletzungen entstehen teilweise sehr starke Schmerzempfindungen, die mangels intaktem Rückenmark im Gehirn generiert werden und nicht einem schmerzhaften Stimulus zuzuordnen sind. Dieser Schmerz wird als zentraler neuropathischer Schmerz bezeichnet (Eide 1998; Eide-PK Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. Spinal-Cord. 1998 Sep; 36(9): 601-12).
12. Nach Amputationen auftretender Schmerz weist Charakteristika von neuropathischem Schmerz auf (Hill 1999; Hill-A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. J-Pain-Symptom-Manage. 1999 Feb; 17(2): 125-42).
13. Auch innere Organe können Quelle einer Hyperalgesie sein (Mayer and Gephart, 1994; Mayer-EA; Gebhart-GF, Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia [see comments in: Gastroenterology 1995 Feb; 180(2):618] Gastroenterology. 1994 Jul; 107(1): 271-93). Betroffene Patienten leiden unter nicht angemessenen Wahrnehmungen von physiologischen Reaktionen in verschiedenen Bereichen des Magen-Darmtraktes wie z.B. Völlegefühl, Magenschmerzen oder das Gefühl von Blähungen, ohne daß entsprechende pathologische Ursachen vorliegen.
- Wie eingangs erwähnt, ist eine erhöhte oder veränderte Schmerzreaktion ein Symptom vielfältiger Erkrankungen und es erscheint fraglich, ob eine einheitliche Pathogenese vorliegt. Dies zeigt sich auch darin, daß die Art der veränderten Schmerzreaktion sehr unterschiedlich sein kann. Gemeinsam ist allen diesen Schmerzreaktionen jedoch, daß Morphine entweder unwirksam sind oder erst bei Verwendung von Dosierungen, die unerwünschte Nebenwirkungen auslösen, wirken. Auslösende Faktoren für die Schmerzreaktion können vielfältig sein.

- Bei Patienten mit Herpes-induzierter Allodynie kann ein Luftzug ausreichen um brennende Schmerzen auszulösen. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, daß die Erreger in Neuronen eine Schädigung hervorrufen, die die Schmerzschwelle senkt. Bei Patienten mit Diabetes vermutet man, daß die
- 5 Minderversorgung der Nerven mit Blut und Nährstoffen aufgrund der Mikroangiopathie zu einer chronischen Nervenschädigung führt. Diese löst wiederum einen Regenerationsprozess aus, der sich in Sprossungen von Nervenfasern äußert.
- 10 Reorganisationsprozesse im Rückenmark wie auch peripher werden von verschiedenen Autoren als mögliche Ursache von Hyperalgesien angesehen (siehe z.B. Basbaum 1999; Basbaum-Al Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg-Anesth-Pain-Med. 1999 Jan-Feb; 24(1): 59-67). Durch chronische Kompression von Nerven werden diese geschädigt ohne vollständig
- 15 zerstört zu werden. Während durch akute Kompression lokal Schmerz-Signale ausgelöst werden, kommt es bei chronischer Kompression zu einer Induktion von Transskriptionsfaktoren im Zellkörper (und damit außerhalb des Bereichs der Kompression im Rückenmark), die über Wochen anhält. Die Neuropeptide wie Substanz P aktivieren die Aussprossung von Nervenfasern und die Aktivierung
- 20 nicht betroffener benachbarter Neurone. Zudem konnte nachgewiesen werden, daß die Nervenzellkörper vermehrt Noradrenalinrezeptoren exprimieren. Dadurch können die Neurone spontan ohne äußeren Anstoß aktiv werden und spontan Schmerzempfindungen auslösen.
- Nach externer Stimulation werden ganze Entladungssalven statt einzelner
- 25 Impulse an das Gehirn weitergeleitet (Herdegen und Zimmermann, 1995; Herdegen-T; Zimmermann-M: Immediate early genes (IEGs) encoding inducible transcription factors (ITFs) and neuropeptides in the nervous system: functional networks for long-term plasticity and pain. In: Nyberg-F; Sharma-HS; Wiesenfeld-Hallin-Z (Eds.): Neuropeptides in the spinal cord. Progress in Brain
- 30 Research Vol 104 Elsevier Publishers, Amsterdam 1995, pp. 299-321).

- Aufgrund der Beteiligung von Noradrenalinrezeptoren, dem Überträgerstoff des sympathischen Systems, spricht man auch von sympathisch unterhaltenem Schmerz, da durch physiologische Aktivierung des sympathischen Systems diese Neuronen aktiviert werden. Im englischen Sprachgebrauch ist daher der
- 5 Begriff der "reflex sympathetic dystrophy" (RSD) (Rogers and Valley, 1994; Rogers-JN; Valley-MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin-Podiatr-Med-Surg. 1994 Jan; 11(1): 73-83) oder des "sympathetically maintained pain" (SMP) verbreitet.
- Zytostatika wie Vincristin führen direkt zu einer Steigerung der Erregbarkeit von
- 10 peripheren Schmerzrezeptoren und sollen auf diesem Wege die Hyperalgesie auslösen (Tanner et al. 1998; Tanner-KD; Reichling-DB; Levine-JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J-Neurosci. 1998 Aug 15; 18(16): 6480-91).
- 15 Tierexperimentell wurde versucht, grundlegende gemeinsame Mechanismen von Hyperalgesie aufzuklären. Wird in Ratten durch partielle Ligatur eines vom Rückenmark abgehenden Nerven eine peripher nachweisbare starke Hyperalgesie ausgelöst, dann sind im Rückenmark überaktive Neuronengruppen als ektopisch spontan aktive Herde aufzufinden (Pan et al., 1999; Pan-HL;
- 20 Eisenach-JC; Chen-SR, Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. J-Pharmacol-Exp-Ther. 1999 Mar; 288(3): 1026-30). Durch Gabapentin, ein Medikament mit ausgeprägter Wirkung bei neuropathischem Schmerz, läßt sich die spontane Aktivität dieser Nervenzellherde (ektopische foci) dosisabhängig unterdrücken. Im gleichen
- 25 Dosisbereich wird auch die periphere Hyperalgesie unterdrückt. Ähnliche Versuche wurden auch in einem anderen Modell durchgeführt (Häbler et al., 1998; Häbler-HJ; Liu-XG; Eschenfelder-S; Jänig-W. Is sympathetic-sensory coupling in L5 spinal nerve-injured rats direct? Soc. Neurosci. Abstr. 24, 2084). Wurde der Spinalnerv L5 durchtrennt, dann konnte beginnend ab Tag 4 über
- 30 mehrere Wochen hindurch unerwarteterweise spontane Aktivität einzelner Nervenfasern aus dem Nervenstumpf abgeleitet werden.



Dieses Phänomen ist möglicherweise dem Phantomschmerz zuzuordnen. Möglicherweise ist die Spontanaktivität dieser Nervenfasern nach Amputation auf eine Enthemmung des NMDA-Subtyps des Glutamatrezeptors zurückzuführen (Zhuo, 1998; Zhuo-M, NMDA receptor-dependent long term  
5 hyperalgesia after tail amputation in mice. Eur-J-Pharmacol. 1998 May 22; 349(2-3): 211-20.

Auf die Beteiligung des NMDA-Rezeptors deuten auch Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, daß intrathekale Applikation von NMDA-Antagonisten den Schmerz zu reduzieren vermag. Es kann zusammenfassend  
10 festgestellt werden, daß Übererregungszustände der beteiligten Nerven als Ursache der Hyperalgesie bzw. der veränderten Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen können, aber der Einfluß weiterer Faktoren wahrscheinlich ist.

Bei der Therapie dieser Erkrankungen muß ganz klar zwischen der  
15 symptomatischen Behandlung der Schmerzempfindung und der nervenzellschützenden Behandlung der Ursachen der Erkrankung unterschieden werden (Mörz 1999, Mörz-R; Schmerzbehandlung bei diabetischen Neuropathien Fortschritte der Medizin 1999, 13: 29-30).

Bei Patienten mit Diabetes-bedingtem neuropathischem Schmerz ist als  
20 Basisprogramm die Optimierung der Stoffwechsellage zur Vermeidung einer weiteren Progression und die Verhütung von Folgeschäden wie Fußläsionen angezeigt, diese Behandlung hat jedoch keinen Einfluß auf die Schmerzsymptome an sich.

25 Weiterhin kann die Ursache der Erkrankung, d.h. die neurodegenerative Nervenschädigung und die zugrundeliegende Mikroangiopathie durch Einsatz von nervenzellschützenden (neuroprotektiven) Substanzen wie Alpha-Liponsäure oder andere Antioxidantien wie Vitamin E, für das Nervensystem relevante Vitamine wie Vit. B1, B6 oder B12 oder durch die Durchblutung  
30 verbessernde Maßnahmen wie körperliches Training behandelt werden.

Diese Art der Behandlung beeinflußt akut die Schmerzen nicht, wenn jedoch eine Verbesserung der Nervenfunktion erreicht wird, ist es möglich, daß die Schmerzempfindungen langfristig nachlassen.

- 5 Die eigentliche symptomatische Schmerztherapie dagegen muß auf andere Medikamente zurückgreifen. Weder zentral wirksame Analgetika wie Morphin-Derivate noch übliche peripher wirksame Analgetika wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure sind wirksam. Es werden dagegen Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin oder Paroxetin oder Antikonvulsiva wie Carbamazepin  
10 oder Gabapentin eingesetzt. Tramadol als Opioid-Analgetikum ist aufgrund seiner weiteren Wirkungen auf andere Rezeptoren des adrenergen Systems auch wirksam.

- In der Patentliteratur wird beispielsweise die Verwendung von Topiramat  
15 (US 5 760 007) und Moxonidin (EP 901 790) zur Behandlung von neurophatischen Schmerzen aufgezeigt.

- Ziel ist dabei, die Schmerzsymptome an sich und nicht die Ursachen zu behandeln. Alle angeführten Medikamente führen aber nur bei einem Teil der  
20 Patienten zu einer Linderung der Schmerzsymptome.

- Bei Herpes-induziertem neuropathischem Schmerz kann prophylaktisch durch den Einsatz von Virostatika zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung die Nervenzelle ursächlich vor der schädigenden Wirkung des Virus geschützt und dadurch die Ausprägung der neuropathischen Schmerzen  
25 reduziert werden, diese Medikamente sind jedoch nicht symptomatisch nach Abklingen der akuten Infektion wirksam. Betroffene Patienten können durch Einnahme von Antidepressiva, Carbamazepin oder Gabapentin eine Linderung der Symptome erfahren.

- 30 Bei kompressionsbedingten neuropathischen Schmerzen kann z.B. beim Carpaltunnel-Syndrom oder bei Kompression von Rückenmarkswurzeln durch chirurgische Erweiterung der Engstellen die primäre Ursache der Erkrankung

beseitigt werden. Neuroprotektiv wirkende Medikamente können bei frühzeitiger Gabe die Progression der Schädigung der Nerven verzögern oder aufhalten. Trotzdem leidet ein hoher Anteil dieser Patienten auch lange Zeit nach der Operation noch an Schmerzen, die wiederum nicht gut auf klassische Analgetika ansprechen. Es kommen Antidepressiva und Medikamente wie Carbamazepin oder Gabapentin zum Einsatz.

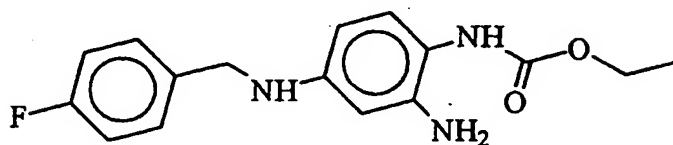
Bei Amputationsschmerz ist die eigentliche Ursache, die Amputation, nicht zu behandeln, so daß neuropathische Schmerzen nur symptomatisch mit den oben erwähnten Medikamentengruppen behandelt werden müssen. Jedoch wird in der letzten Zeit versucht, bei planmäßigen Amputationen durch mehrtägige Leitungsblockade der zu durchtrennenden Nerven vor Durchführung der Amputation der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen entgegenzuwirken. Obwohl erste Hinweise positiv sind, ist der eindeutige Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten klinischen Studien noch nicht erbracht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß zur symptomatischen Behandlung von neuropathischen Schmerzen klassische Analgetika eine geringe Wirksamkeit aufweisen. Es kommen Medikamente wie Antidepressiva, Carbamazepin oder Valproat zum Einsatz, die an sich keine analgetische Wirkung auf nicht neuropathische Schmerzformen aufweisen. Die Behandlung dieser Patienten ist jedoch oft nicht befriedigend.

Es besteht daher ein großer Bedarf nach neuen Substanzen zur selektiven Behandlung von neuropathischen Schmerzformen.

Ziel dieser Erfindung ist, eine Substanz bereitzustellen, mit der die Schmerzsymptome des neuropathischen Schmerzes behandelt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Retigabin der Formel 1



5

bedeutende Wirksamkeiten gegen neuropathische Schmerzen aufweist. Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für die Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

10 Retigabin und Verfahren zu seiner Darstellung sind bekannt (DE 42 00 259).

Retigabin ist ein Derivat des nicht opioiden Analgetikums Flupirtin, für das bereits neben seiner analgetischen Wirkung auch eine antikonvulsive Wirkung nachgewiesen werden konnte. Durch Strukturoptimierung mit dem Ziel der  
 15 besseren Trennung von erwünschten (antikonvulsiven) Eigenschaften von unerwünschten (analgetischen) Wirkungen konnte unter Verwendung von Pharmakophor-Modellierungen die antikonvulsive von der analgetischen Wirkung in dieser Substanzklasse getrennt werden.

Retigabin wirkt stärker antikonvulsiv als Flupirtin, eine analgetische Wirkung in  
 20 Modellen des akuten Schmerzes ist dagegen nicht mehr nachweisbar (Rostock et al., 1996; Rostock-A; Tober-C; Rundfeldt-C; Bartsch-R; Engel-J; Polymeropoulos-EE; Kutscher-B; Löscher-W; Honack-D; White-HS; Wolf-HH D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures. Epilepsy-Res. 1996 Apr; 23(3): 211-23).

25

Retigabin weist ein breites Wirkungsspektrum in experimentellen Modellen epileptischer Anfälle auf (Rostock et al., 1996; Tober et al., 1996; Tober-C; Rostock-A; Rundfeldt-C; Bartsch-R D-23129: a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. Eur-J-Pharmacol. 1996

May 15; 303(3): 163-9) und befindet sich in der klinischen Entwicklung für die Behandlung der Epilepsie.

Desweiteren ist die Verwendung von Retigabin zur Behandlung von  
5 neurodegenerativen Erkrankungen in EP 857 065 beschrieben.

Unerwarteterweise konnten wir feststellen, daß Retigabin eine deutliche dosisabhängige Wirkung gegen neuropathische Schmerzen aufweist. Wie erwartet, war dagegen die analgetische Wirkung, wie sich in diesem Modell  
10 in der Frühphase zeigt, nur gering und vergleichbar mit der Referenzsubstanz Gabapentin.

### Pharmakologische Untersuchungen

15

#### Untersuchung der Hemmung der Hyperalgesie am Formalin-Modell der Ratte

In diesem Modell wird durch die subkutane Injektion von niederprozentigem Formalin plantar in der Hinterpfote eine biphasische nocifensive Verhaltensreaktion ausgelöst (Field et al. 1997; Field-MJ; Oles-RJ; Lewis-AS; McCleary-S; Hughes-J; Singh-L, Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. Br-J-  
20 Pharmacol. 1997 Aug; 121(8): 1513-22). Die frühe Phase bis spätestens zur 10. Minute ist durch intensives Lecken und Beißen charakterisiert. Die späte tonische Phase tritt 20 – 60 min. nach der Injektion auf als Stadium des  
25 hyperalgetischen Prozesses. Die Formalin-induzierte Hyperalgesie schließt zentrale Mechanismen über eine Sensitivierung der Neuronen im Dorsalhorn des Rückenmarks ein, die infolge der Gewebsschädigung oder zunehmender Aktivierung der C-afferenten Fasern entsteht.

30 Field et al (1997) konnten nachweisen, daß Opiode an diesem Modell gegen die späte Phase der hyperalgetischen Verhaltensreaktionen unwirksam sind.

Hingegen reduzierte das Antikonvulsivum Gabapentin dosisabhängig die Schmerzreaktionen der Ratten.

### Untersuchungen mit Retigabin

5

#### Methode:

Männliche Sprague Dawley Ratten im Gewicht von 70 – 90 g wurden einzeln adaptiert und mindestens 15 min vor Versuchsbeginn beobachtet. 0,05 ml 2,5 % Formaldehyd in isotonischer Kochsalzlösung plantar subkutan in die Hinterpfote  
10 injiziert bewirkte eine starke Sofortreaktion mit Beißen und Lecken von wenigen Minuten Dauer mit nachfolgend hyperalgetischer Spätphase bis zu 60 min nach Formalin-Injektion. Die Beiß- und Leckreaktionen der Spätphase (beginnend ab 10 min) bilden das Maß der hyperalgetischen Reaktionen. Diese Reaktionen werden in 5 Minuten-Intervallen über 40 min erfaßt. Die Testsubstanzen wurden  
15 oral 60 min vor der Formalin-Injektion verabreicht. Referenzsubstanz war Gabapentin. Pro Gruppe wurden 15 Tiere eingesetzt.

#### Ergebnis:

Retigabin hemmte die als Hyperalgesie oder neuropathischer Schmerz zu  
20 bezeichnende Spätphase der Schmerzreaktionen dosisabhängig nach 5, 10 und 20 mg/kg oral. Die Wirkung von 10 mg/kg Retigabin entsprach etwa dem Effekt von 60 mg/kg oral Gabapentin (siehe Tabelle 1).

Wie bei Gabapentin war die Wirkung auf die Frühphase des Schmerzes, d.h. die  
25 analgetische Wirkung, nur gering. So erreichten die aufsummierten Schmerzreaktionen in der Kontrollgruppe in der Frühphase einen Verhaltensscore von bis zu 35 und in der Spätphase von bis zu 30. Durch Retigabin wurde die Schmerzreaktion in der Frühphase dosisabhängig auf 32, 25 und 18 reduziert, wohingegen in der Spätphase mit Verhaltensscores teilweise unter 5  
30 fast keine Schmerzreaktion mehr nachweisbar war.

Auch durch Gabapentin wurde die Schmerzreaktion der Frühphase nur auf 27 gesenkt, wohingegen in der Spätphase auch Werte von unter 6 erreicht wurden.

**Tabelle 1**

Effekt von Retigabin auf die Hyperalgesie von Ratten nach oraler Gabe

	Behandlung	Dosis mg/kg	Summe der Verhaltens-Scores über 5 min gemittelt beginnend ab Fommalin-Applikation (Mittelwert ± Standardabweichung)							
			5	10	15	20	25	30	35	40
1	Vehicle	-	35,3 ±2,76	14,9 ±7,00	24,0 ±7,78	30,1 ±3,91	28,9 ±7,08	23,9 ±7,90	23,8 ±7,61	17,5 ±11,40
2	Retigabin	5,0	31,9 ±5,46	5,33 <sup>***</sup> ±6,43	9,9 <sup>***</sup> ±8,51	26,4 ±6,63	21,1 ±6,15	20,6 ±7,85	14,5 <sup>*</sup> ±7,80	10,9 ±8,98
3	Retigabin	10,0	25,1 <sup>***</sup> ±6,42	2,5 <sup>***</sup> ±2,78	5,6 <sup>***</sup> ±3,46	12,9 <sup>***</sup> ±8,49	16,5 <sup>***</sup> ±10,49	8,8 <sup>***</sup> ±8,91	8,4 <sup>***</sup> ±8,47	8,3 <sup>*</sup> ±7,29
4	Retigabin	20,0	17,6 <sup>***</sup> ±8,52	0,9 <sup>***</sup> ±1,81	5,4 <sup>***</sup> ±8,47	12,5 <sup>***</sup> ±8,83	9,3 <sup>***</sup> ±9,18	9,0 <sup>***</sup> ±8,70	7,9 <sup>***</sup> ±5,91	2,9 <sup>***</sup> ±3,36
5	Gabapentin	60,0	26,5 <sup>**</sup> ±6,12	4,6 <sup>**</sup> ±4,53	4,5 <sup>**</sup> ±5,76	12,4 <sup>**</sup> ±7,11	11,5 <sup>**</sup> ±7,27	8,4 <sup>**</sup> ±7,76	6,8 <sup>**</sup> ±8,76	5,6 <sup>*</sup> ±9,21

- 5 Statistische Unterschiede im Vergleich zur Vehicle-behandelten Gruppe wurden für Retigabin mittels Varianzanalyse mit nachfolgendem Williams' Test durchgeführt (\*p<0,05, \*\*p<0,01)

Statistische Unterschiede im Vergleich zur Vehicle-behandelten Gruppe wurden für Retigabin mittels Student's t Test durchgeführt (\*p<0,05, \*\*p<0,01).

10

Retigabin der Formel I kann in bekannter Weise in pharmazeutische Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen gegebenenfalls unter Verwendung pharmazeutisch geeigneter Träger- und/oder Hilfsstoffe überführt werden.

15

Bei oraler oder parenteraler Gabe sollte die Tagesdosis der Verbindung der Formel I 50 - 500 mg betragen.

Vorzugsweise werden Einzeldosen von 30 - 60 mg bei oraler Applikation und 5 - 20 mg bei parenteraler Applikation verabreicht (Die Mengen sind jeweils  
5 bezogen auf die freie Base).

Erforderlichenfalls kann von den genannten Mengen abgewichen werden und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der speziellen Art des Applikationsweges.

10

15

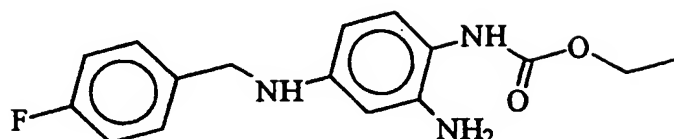
20



## Patentansprüche

### 1. Verwendung der Verbindung I

5



10 oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

2. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Allodynie.

15

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von hyperalgetischen Schmerzen.

4. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Phantomschmerzen.

20

5. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von neuropathischem Schmerz bei diabetischer Neuropathie.

25 6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von neuropathischem Schmerz bei Migräne.

30